

**DRUG WITH NORMOLIPEMIC AND ANTINEOPLASIC PROPERTIES**

Patent Number: RO113302

Publication date: 1998-06-30

Inventor(s): NEACSU ION (RO); OITA N NICOLAIE (RO); AGRIGOROEI GABRIELA (RO);  
AGRIGOROEI STEFAN (RO); COJOCARU MINODOR (RO); LUPASCU GHEORGHE (RO)Applicant(s): NEACSU ION (RO); OITA N NICOLAIE (RO); AGRIGOROEI GABRIELA (RO);  
AGRIGOROEI STEFAN (RO); COJOCARU MINODOR (RO); LUPASCU GHEORGHE (RO)Requested  
Patent: ☐ RO113302Application  
Number: RO19900144289 19900226Priority Number  
(s): RO19900144289 19900226IPC  
Classification: A61K9/08EC  
Classification:

Equivalents:

---

**Abstract**

---

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată  
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: <b>144289</b>	(61) Perfecționare la brevet: Nr.
(22) Data de depozit: <b>26.02.1990</b>	(62) Divizată din cererea: Nr.
(30) Prioritate:	(86) Cerere internațională PCT: Nr.
(41) Data publicării cererii: <b>29.03.1996</b> BOPI nr. <b>3/1996</b>	(87) Publicare internațională: Nr.
(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: <b>30.06.1998</b> BOPI nr. <b>6/1998</b>	(56) Documente din stadiul tehnicii: <b>RO 86649; 99523; <i>Produse farmaceutice</i>, Editura Medicală, București, 1982, p. 379</b>
(45) Data eliberării și publicării brevetului: BOPI nr.	

(71) Solicitant:	<b>OIȚĂ N. NICOLAIE, IAȘI, RO; NEACȘU ION, IAȘI, RO; COJOCARU MINODOR, IAȘI, RO; AGRIGOROAIE ȘTEFAN, IAȘI, RO; LUPAȘCU GHEORGHE, IAȘI, RO; AGRIGOROAIE GABRIELA, IAȘI, RO;</b>
(73) Titular:	<b>OIȚĂ N. NICOLAIE, IAȘI, RO; NEACȘU ION, IAȘI, RO; COJOCARU MINODOR, IAȘI, RO; AGRIGOROAIE ȘTEFAN, IAȘI, RO; LUPAȘCU GHEORGHE, IAȘI, RO; AGRIGOROAIE GABRIELA, IAȘI, RO;</b>
(72) Inventatori:	<b>OIȚĂ N. NICOLAIE, IAȘI, RO; NEACȘU ION, IAȘI, RO; COJOCARU MINODOR, IAȘI, RO; AGRIGOROAIE ȘTEFAN, IAȘI, RO; LUPAȘCU GHEORGHE, IAȘI, RO; AGRIGOROAIE GABRIELA, IAȘI, RO;</b>
(74) Mandatar:	

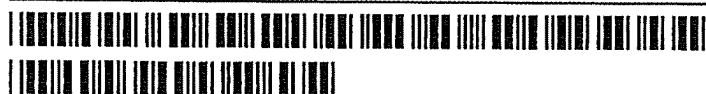
(54) **MEDICAMENT NORMOLIPEMIANT ȘI ANTINEOPLAZIC**

(57) **Rezumat:** Medicamentul conform invenției este constituit din soluție 1,66% nistatin sub formă de derivat de sodiu, în asociere cu un polifenol flavonoidic, de preferință diacetilrutozid, dipropionilrutozid sau dioxidietilrutozid, sau amestecul lor, în raport de 1:3... 1:10, cu sau fără adaos de polinivipiroolidonă

în raport de 1:1... 5:1 față de nistatin. În scopul conservării, folosește drept metodă filtrarea bacteriană și un conservant, de preferință mertiolat de sodiu 0,066% sau gluconat de clorhexidină 0,033%.

Revendicări: 2

RO 113302 B



Prezenta invenție se referă la un medicament normolipemiant și antineoplazic.

Există cercetări ce confirmă faptul că structuri polienice de tipul antibioticelor antimicotice, cum sunt nistatinele, au un potențial antineoplazic, prin interacțiuni specifice cu membranele celulelor din țesuturile afectate și prin influența asupra sintezei proteice, datorită acțiunii asupra acizilor nucleici și prezintă totodată și capacitatea de normalizare a colesterolului și a lipidelor din ser și din structura membranelor celulare.

Modificări de structură a polienelor prin grefare de radicali organici sau prin transformarea în macroanioni, cu obținerea de compuși ai metalelor alcaline, conduc la compuși solubili, care pot fi administrați și parenteral și care, totodată, păstrează efectele specifice, atât cele antimicotice, cât și cele caracteristice unei terapii antineoplazice.

Efectele de membrană ale acestor compuși polienici utilizați în experimentele "in vitro" și pe animale de experiență au evidențiat, pe lângă efectele pozitive scontate și efecte secundare traduse prin hipotensiune, hipotermie și durere.

Sunt cunoscute compoziții medicamentoase ce conțin asocierea unui principu polifenol flavonoidic cu componente obținute din plante sau chimice, care sunt folosite în tratamentul afecțiunilor circulației periferice sau aterosclerozei.

Se cunoaște, de asemenea, și utilizarea nistatinului, în asociere cu metronidazol, cloramfenicol și excipienți.

Medicamentul, conform invenției, este constituit din soluție 1,66% nistatin sub formă de derivat de sodiu, în asociere cu un polifenol flavonoidic, de preferință diacetilrutozid, dipropionilrutozid sau didroxietilrutozid sau amestecul lor în raport de 1 : 3 ... 1 : 10, cu sau fără adaos de polivinilpirolidonă în raport de 1 : 1 ... 5 : 1 față de nistatin. În scopul conservării folosește drept metodă filtrarea bacteriană și un conservant, de preferință mertiolat de sodiu 0,066%

sau gluconat de clorhexidină 0,033%.

Asocierea polienelor cu derivați flavonoidici de semisinteză solubili a dus la realizarea unei bune toleranțe a acestora, prin reducerea efectelor secundare, precum și potențarea efectelor specifice ale polienelor, derivații flavonoidici asociați având și efecte de stabilizare a membranelor și antiinflamatoare.

Asociate în raporturi molare de 1:3 ... 1:10, nistatina sodică și rutacilul (diacetilrutozid), au prezentat efecte de normalizare a echilibrului ionic perturbat în hipercolesterolemie, precum și de normalizare a nivelului lipidelor totale serice, al colesterolului total, liber și esterificat, al trigliceridelor și al *beta*-lipoproteinelor. De asemenea, nistatina și flavonoidele administrate separat în concentrații de 2,5 mg/kg corp/zi, respectiv 20 ... 80 mg/kg corp/zi, au prezentat efecte de inhibare a tumorilor canceroase experimentale.

Medicamentul conform invenției prezintă următoarele avantaje:

- îmbogățește gama medicației antineoplazice cu o nouă grupă de medicamente, antibiotice polienice, cu administrare parenterală;

- pune la dispoziția terapiei un nou medicament hipolipemiant și hipocolesterolemiant;

- asocierea nistatinei sodice cu diacetilrutozidul, dipropionilrutozidul sau dihidroietilrutozidul potențează efectele farmacologice ale nistatinei, micșorându-i, totodată, efectele secundare.

Se dau în continuare 6 exemple de realizare a invenției.

**Exemplul 1.** Se solubilizează 100 g rutacil în 400 g apă distilată la 60°C. Se filtrează și se sterilizează prin autoclavare.

Separat, într-un vas conic de 2000 ml se solubilizează în 950 g apă distilată sterilizată și încălzită la 40°C, 25 g nistatină sodică și 0,10 g mertiolat de sodiu și se filtrează prin filtru bacterian.

Se amestecă cele două soluții, se completează la 1500 g cu apă distilată sterilizată, se filtrează bacterian și se do-

zează în flacoane de tip antibiotic, câte 2 ml din soluția rezultată și apoi se usucă prin liofilizare.

**Exemplul 2.** Se procedează ca la exemplul 1, cu diferența că, în loc de mertiolat de sodiu se adaugă drept conservant 0,50 g clorhexidină gluconat, în soluția de rutacil.

**Exemplul 3.** Se procedează ca la exemplele 1 și 2, cu diferența că se adaugă în plus 20 g polivinilpirolidonă.

**Exemplul 4.** Se procedează ca la exemplele 1 ... 3, cu diferența că, în loc de diacetilrutozid se asociază nistatinei sodice 100 g dipropionilrutozid.

**Exemplul 5.** Se procedează ca la exemplele 1 ... 3, cu diferența că, în loc de rutacil se asociază nistatinei 100 g hidroxietilrutozid.

**Exemplul 6.** Se procedează ca la exemplele 1 ... 3, cu diferența că, nistatinei sodice i se asociază 40 g rutacil, 30 g dipropionilrutozid și 30 g dihidroxietilrutozid.

Medicamentul conform invenției are aplicații în tratamentul hiperlipemiilor, cu sau fără hipercolesterolemie, prin injecții i.m. (Un flacon zilnic, pe o perioadă de 5 ... 7 zile), precum și în tratamentul antineoplazic, sub formă de

perfuzii glucozate, câte un flacon pe zi, timp de 7 ... 10 zile. Tratamentul antineoplazic permite asocierea cu tratamentul chimioterapic clasic, precum și cu tratamentul radioterapic și cu imonoterapia. Acest tratament antineoplazic poate fi repetat prin cure de 7 ... 10 zile, la intervale stabilite de medic în funcție de evoluția bolii.

### Revendicări

1. Medicament normolipemizat și antineoplazic, **caracterizat prin aceea că** este constituit din soluție 1,66% nistatin sub formă de derivat de sodiu, în asociere cu un polifenol flavonoidic, de preferință diacetilrutozid, dipropionilrutozid sau dioxidietilrutozid sau amestecul lor în raport de 1 : 3 ... 1 : 10, cu sau fără adaos de polivinilpirolidonă în raport de 1 : 1 ... 5 : 1 față de nistatin.

2. Medicament conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, în scopul conservării, folosește drept metodă filtrarea bacteriană și un conservant, de preferință mertiolatul de sodiu 0,0066 g % sau gluconatul de clorhexidină 0,033%.

Președintele comisiei de examinare: **chim. Hăulică Mariela**

Examinator: **farm. Pentelescu Elena**

